

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—184186

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/20  
// A 61 K 31/545

識別記号  
ADZ

庁内整理番号  
7169—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)10月19日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑭ 新規セフェム化合物

⑰ 特 願 昭58—57465

⑱ 出 願 昭58(1983)4月1日

⑲ 発 明 者 坂上健司  
川崎市幸区戸手4—7—17

⑳ 発 明 者 深津俊三  
東京都新宿区市谷田町1—13

㉑ 発 明 者 西端健

横浜市緑区しらとり台23—3

㉒ 発 明 者 村井安  
横須賀市二葉2—37—19

㉓ 発 明 者 渡辺忠洋  
相模原市共和1—10—1

㉔ 出 願 人 明治製菓株式会社  
東京都中央区京橋2丁目4番16号

㉕ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外2名

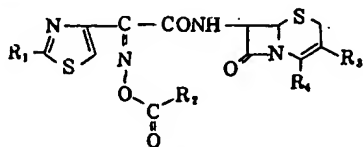
明 細 書

1. 発明の名称

新規セフェム化合物

2. 特許請求の範囲

1 一般式



〔式中、 $R_1$  はアミノ基または保護されたアミノ基、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、 $R_3$  はビニル基、低級アルキルチオ基、 $-\text{CH}=\text{CHCOOR}_5$  ( $R_5$  は水素又は低級アルキル基) 又は  $-\text{CH}_2\text{COOR}_5$  ( $R_5$  は水素又は低級アルキル基)、 $R_4$  はカルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示す〕で表わされるセフェム化合物及び医薬品として許容されるその塩類。

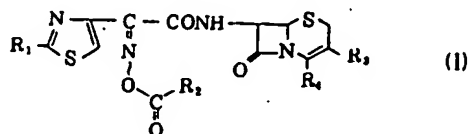
2 特許請求の範囲第1項記載の化合物のシステマチックな変体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なセフェム化合物及びその医薬として許容される塩類に関する。

現在数多くのセファロsporin系化合物が市販され、臨床に使用されているが、その中で経口投与可能なものはセファレキシン、セファトリジン、セファクロル、セフロキサジン等と数少ない。そこで本発明者らは広範囲の抗菌スペクトルを有し、しかも耐性菌に有効でかつ経口投与可能なセファロsporin化合物の探索を意図し、セファロsporin核の7位及び3位の種々の置換基を検討中に特定のセフェム化合物が広範囲の抗菌力を有し、しかも経口投与による感染治療効果が優れていることを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は優れた抗菌活性を有する新規なセフェム化合物、更に詳しくは、次の一般式 (I)

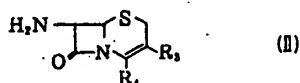


〔式中、 $R_1$  はアミノ基または保護されたアミノ基、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  の低級アルキル基、 $R_3$  はビニル基、低級アルキルチオ基、 $-\text{CH}=\text{CHCOOR}_3$  ( $R_3$  は水素又は低級アルキル基) 又は  $-\text{CH}_2\text{COOR}_3$  ( $R_3$  は水素又は低級アルキル基)、 $R_4$  はカルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示す〕

で表わされるセフェム化合物及び医薬品として許容されるその塩類を提供するものである。

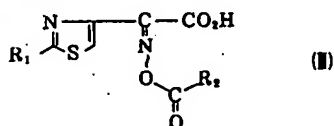
本発明化合物(I)は、例えば次に示す何れかの方法によつて製造される。

#### ① 一般式(II)



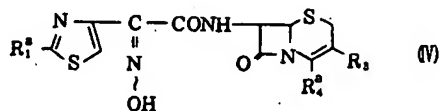
〔式中、 $R_3$  及び  $R_4$  は前記と同じ〕

で表わされる化合物又はその N-シリル誘導体に一般式(III)



で表わされる化合物を製造する。

#### ③ 一般式(IV)



〔式中、 $R_3$  は保護されたカルボキシル基を示し、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同じ〕

で表わされる化合物に一般式(V)又は(VI)



〔式中、X はハロゲン原子を示し、 $R_2$  は前記と同じ〕

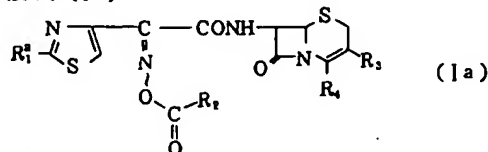
で表わされる化合物を反応させ、次いで要すれば保護基を除去することにより(I)式の本発明化合物を製造する。

上記式(I)~(VI)において、「低級」とは特にことわらない限り炭素数1~4のものを意味する。 $R_1$  で表わされるアミノ保護基としては、所望により脱離できる通常の保護基であればよく、例えば2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-

〔式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同じ〕

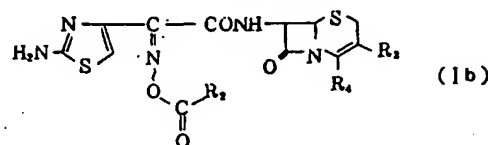
で表わされる化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体と反応させ、次いで要すれば保護基を除去することにより(I)式の本発明化合物を製造する。

#### ② 一般式(Ia)



〔式中、 $R_1$  は保護されたアミノ基を示し、 $R_2$  ,  $R_3$  及び  $R_4$  は前記と同じ〕

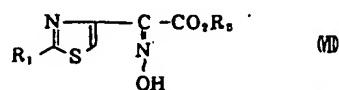
で表わされる化合物を脱保護基として一般式(Ib)



〔式中、 $R_1$  ,  $R_2$  及び  $R_4$  は前記と同じ〕

メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基、クロロアセチル基、トリチル基等が好適に使用される。 $R_1$  で表わされるカルボキシル保護基としては、 $\beta$ -ラクタム系化合物に通常使用されているものであればよく、例えばジフェニルメチル基、p-ニトロベンジル基、トリクロロエチル基、p-メトキシベンジル基、アリル基等が挙げられる。また、化合物(II)のカルボキシル基における反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等が挙げられる。また、化合物(V)及び(VI)のハロゲン原子としては塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明方法①の原料である(III)式の化合物は、例えば一般式(VII)



〔式中、 $R_2$  はカルボキシル保護基を示し、 $R_1$  は前記と同じ〕

で表わされる化合物に次式(V)又は(VI)、



(式中、 $R_2$ 及び $X$ は前記と同じ)

で表わされる化合物を反応させ、次いでカルボキシル保護基を脱離させることにより製造される。

化合物(VI)と化合物(V)又は(VI)との反応は、塩基の存在下有機溶媒、水又は含水溶媒中で行われる。カルボキシル保護基の脱離は、オキシムのアシル基の開裂分解及びオキシムイミノ基の分解等が生起しない条件で行われなければならない。このためには、 $R_2$ としてアリル基を使用し、パラジウム触媒を用いて還元的に除去する方法(J. Org. Chem. 47-587, 1982年)、 $R_2$ として1-ブチル基、p-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基を使用し、酸で加水分解する方法が採用される。

本発明方法①において、(I)式の化合物のカルボキシル基における反応性誘導体を使用する場合には、反応は、例えば水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、

テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の反応に悪影響を与えない溶媒中、氷冷下で行うのが好ましい。また、(I)式の化合物を遊離の形で使用するとき、縮合剤の存在下行うのが好ましい。この縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N, N'-ジエチルカルボジイミド; N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド; N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 亜りん酸トリアルキル; ポリりん酸エチル; ポリりん酸イソプロピル; オキシ塩化りん; 三塩化りん; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリ

ウム塩; 2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウムヒドロキシド分子内塩; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールまたジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化りんなどとの反応によつて得られるいわゆるグイルスマイヤー試薬などが挙げられる。

この反応はまた無機塩基または有機塩基の存在下に行なつてもよく、このような塩基の例としては、炭酸水素アルカリ金属(例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、炭酸アルカリ金属(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、炭酸アルカリ土類金属(例えば炭酸カルシウムなど)、トリ(低級)アルキルアミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N'-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどが挙げられる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常冷却下ないし加温下に行なわれる。

本発明において、目的化合物(II)のシン異性体は化合物(III)と化合物(IV)の対応するシン異性体とを、例えば前記グイルスマイヤー試薬の存在下に中性条件で反応させることによつて得ることができる。

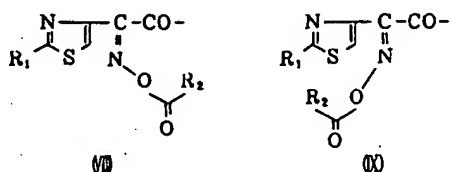
また、本発明方法④の反応は、自体公知の方法によつて行われる。すなわち、化合物(III)と(IV)の反応は、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、-20〜20℃の温度で行われる。また化合物(III)と(IV)との反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中0〜5℃の温度で行うのが好ましい。

更にまた、本発明方法①〜④の各方法において、保護基の除去は、その種類に応じて公知の方法、例えば酸による加水分解、アルカリによる加水分解、還元等の方法を採用できる。

本発明化合物(II)、(Ia)、(Ib)並びに原料化合物(III)、(IV)、(V)にはシン異性体とアンチ異性体が存在するが、両異性体及びその混合物の何れも本発明

に含まれる。

ここで、目的化合物(I)において、シン異性体及びアンチ異性体とは、それぞれ次の部分構造(Ⅶ)、(Ⅷ)を有する幾何異性体を意味する。



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記と同じ)

本発明化合物は、遊離カルボキシル基又は／及び遊離アミノ基を有している場合には、常法によつて医薬として許容される塩類に導くことができる。当該塩類は通常の非毒性の塩であり、そのような塩としてはアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシ

ルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)、有機酸との塩(例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸との塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、りん酸塩など)、またはアミノ酸との塩(例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など)などが含まれる。

本発明の目的化合物(I)およびその医薬として許容される塩は新規化合物であり、強い抗菌活性を示し、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む広い範囲の病原性微生物の発育を阻止し、特に経口投与用の抗菌剤として有用である。本発明の目的化合物(I)、またはその医薬として許容される塩を治療の目的で投与するにあつては、上記化合物を有効成分として含有せしめ、医薬として許容される担体と混合して慣用の製剤の形で投与できる。担体としては、経口投与、非経口投与または外用に適した有機もしくは無機、固体もしくは液体の賦形剤を挙げることができる。また剤形としては、

カプセル剤、錠剤、糖衣錠、軟膏、坐剤、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。

次にこの発明で提供される目的化合物の有用性を示すために、本発明の化合物のうち代表的なものについて、抗菌活性を調べた結果を示す。

#### 1. 抗菌活性

##### (a) 試験方法

試験は寒天平板希釈法で行ない、第1表に示す各試験菌の増殖が起こらなくなる最小発育阻止濃度(MIC)を観察し記録した。結果を第1表に示す。

##### (b) 試験化合物

A: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体)  
 B: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビパロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-

セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体)

C: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-プロピオニルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体)

D: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-イソブチリルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体)

E: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビパロイルオキシイミノアセトアミド]-3-エチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体)

F: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビパロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メトキシカルボニ

ルメチル-3-セフェム-4-カルボン

酸ナトリウム塩

G: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-  
-イル)-2-ビパロイルオキシイミノ  
アセトアミド]-3-ビニル-3-セフ  
テム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩  
(シン異性体)

以下余白

試 験 菌	試 験 化 合 物						
	A	B	C	D	E	F	G
<i>Sta. aureus</i> 606	0.78	1.56	0.78	0.78	25	6.25	1.56
<i>Sta. aureus</i> 606 E 25	0.78	1.56	0.78	0.78	25	3.13	1.56
<i>Sta. aureus</i> 209P JC-1	0.20	0.39	0.20	0.39	6.25	1.56	0.39
<i>Sta. aureus</i> Smith (I)	0.20	0.78	0.20	0.39	12.5	1.56	0.78
<i>Sta. epidermidis</i> ATCC 14990	0.20	0.78	0.20	0.37	6.25	1.56	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78	0.39	0.39	12.5	3.13	0.78
<i>E. coli</i> W3630 RGN823	0.78	6.25	0.78	1.56	12.5	12.5	6.25
<i>E. coli</i> W3630 RGN14	0.78	12.5	1.56	3.13	12.5	25	6.25
<i>E. coli</i> W3630 RGN238	1.56	6.25	1.56	1.56	12.5	25	6.25
<i>E. coli</i> ML1410	0.78	12.5	1.56	3.13	12.5	25	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	3.13	0.78	1.56	12.5	12.5	6.25
<i>E. coli</i> No.29	0.39	3.13	0.78	0.78	12.5	6.25	3.13
<i>Kleb. pneumoniae</i> GN69	0.39	1.56	0.39	0.78	6.25	6.25	1.56
<i>Kleb. pneumoniae</i> GN118	0.39	3.13	0.39	0.78	6.25	12.5	3.13
<i>Kleb. pneumoniae</i> PCI602	0.78	3.13	0.39	0.78	6.25	12.5	3.13
<i>Pro. mirabilis</i> GN79	1.56	6.25	25	3.13	25	25	3.13
<i>Pro. mirabilis</i> GN310						12.5	25
<i>Sal. typhi</i> O-901-W	0.39	0.78	0.20	0.39	6.25	6.25	0.78

試 験 菌	試 験 化 合 物						
	A	B	C	D	E	F	G
Sal. typhimurium LT-2	0.39	3.13	0.39	0.78	12.5	12.5	15.6
Sal. enteritidis No.11	0.20	0.20	0.10	0.10	6.25	0.78	0.20
Shigella dysenteriae Shigae	0.20	0.78	0.20	0.39	6.25	3.13	0.78
Pro. vulgaris GN76	1.56	6.25	6.25	12.5	50	12.5	3.13
Pro. vulgaris GN106	0.78	3.13	1.56	3.13	50	12.5	3.13
Pro. vulgaris OX-19						12.5	12.5
Pro. morganii Kōno						25	50
Pro. rettgeri GN624	0.20	1.56	0.39	0.78	6.25	3.13	3.13
Pro. rettgeri J-0026	0.20	0.78	0.20	0.39	6.25	1.56	1.56
E. coli GN206						6.25	6.25
Citro. freundii GN346/16	1.51	6.25	0.78	1.56	12.5	25	6.25
Entero. cloacae G-0005						50	12.5
Entero. cloacae G-0008			6.25	6.25	25	25	6.25
Serr. marcescens No.1	1.51	6.25	3.13	3.13	25	25	6.25
Serr. marcescens No.2	3.13		3.13	3.13	25	50	12.5
Ps. cepacia M-0527	1.56	12.5	3.13	3.13	12.5	12.5	12.5
Str. faecalis W-75					12.5		

## 2. 感染治療実験

## (a) 試験方法

試験は供試動物として、ICR-JCL系マウス(4週令雄、体重 $20 \pm 0.5$ g)のものを1群3匹として用いた。感染に用いた菌株はエシユリヒア・コリ(Escherichia Coli) 底29であり、これをheart infusion agarにて37℃、20時間前培養後、生理食塩水にて懸濁し、mucinを2.5%濃度になるよう混合した後、マウス腹腔内に注入した。薬剤サンプルは種々の濃度を菌感染直後に経口投与し、7日後のマウス生存数を観察した。結果を第2表に示す。

## (b) 試験化合物

H: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビパロイルオキシメチルエステル(シン異性体)

I: 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-

-イル)-2-ビパロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビパロイルオキシメチルエステル(シン異性体)

第 2 表

投 与 量 (mg/マウス)	生 存 率						
	A*	B*	E*	H	I	セフロキサシン	無治療対照群
10	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
1	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	2/3	0/3
0.1	0/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	0/3

\* 試験化合物A、B及びEは前記と同じ。

つぎに本発明を参考例及び実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により限定されるものではない。

## 参考例1

エチル-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセテート(シン異

性体) :

氷酢酸 30 ml 中におけるアセト酢酸エチル 30 g の溶液を攪拌し氷冷する。これに反応温度が 10℃以下に維持される様な速度で、水 40 ml 中における亜硝酸ナトリウム 18 g の溶液を加えた。約 30 分間氷冷下攪拌し、ついで水 80 ml 中における塩化カリウム 16 g の溶液を加えた。生成する混合物を 1 時間攪拌した。下層の有機層を分離し、そして水層をジエチルエーテルで抽出した。抽出物を油状物と合一し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥させ濃縮乾固し、エチル-2-ヒドロキシミノ-3-オキソブチレート(シン異性体) 30 g を得た。塩化メチレン 40 ml 中エチル-2-ヒドロキシミノ-3-オキソブチレート(シン異性体) 1.5 g の溶液を攪拌しそして氷冷する。これにスルフルクロライド 14 g を滴下し、2 日間攪拌した。水洗した後、乾燥し濃縮した。残留油状物 17 g をエタノール 50 ml 中に溶解し、そしてジメチルアニリン 7.7 ml、及びチオ尿素 4.2 g を攪拌しながら加えた。2 時間後に生成物をろ

取しエタノールで洗浄し乾燥し表記化合物 7 g 得た。

mp 188℃(分解)

#### 参考例 2

エチル-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセテート塩酸塩(シン異性体) :

トリエチルアミン 8.4 ml 含有ジメチルホルムアミド 30 ml 中における参考例 1 の生成物 13 g の溶液を攪拌、冷却(-30℃)し、これに 2 時間かけてトリチルクロライド 16.75 g を加えた。混合物を同温度で 30 分間攪拌後、室温で 17 時間攪拌した。

次に水 500 ml と酢酸エチル 500 ml との間に分配した。有機層を分離し水で洗浄しついで 1N-HCl 500 ml で攪拌した。析出する沈澱を集め、水、酢酸エチル、及びエーテルで順次洗浄し乾燥した。表記化合物を白色固体として 16.4 g 得た。

mp 184~186℃(分解)

#### 参考例 3

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸ナトリウム塩(シン異性体) :

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸エチル・塩酸塩(シン異性体) 20 g をエタノール 400 ml に懸濁し、氷冷下 1N-NaOH 水溶液 400 ml を滴下する。室温下、24 時間攪拌後、析出する沈澱をろ取する。沈澱物をエーテルで洗浄後、テトラヒドロフラン 500 ml に懸濁し、氷冷下 10% HCl で pH = 2.0 に調整して、均一溶液を得る。次に氷冷下飽和重ソウ水で pH = 8.0 に調整すると沈澱が析出する。ろ取し水、エーテルで順次洗浄後乾燥する。白色粉末 16 g 得る。

#### 参考例 4

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸アリルエステル(シン異性体) :

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イ

ル)-2-ヒドロキシミノ酢酸ナトリウム塩 1.8 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、これに氷冷下アリルアイオダイド 0.8 ml を加え、室温下 24 時間攪拌する。該反応液を酢酸エチル 200 ml-水 200 ml の混液に加え、有機層を水洗する(200 ml × 2)。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮乾固し、このものを和光グル C-200 60 g で精製する(系; トルエン-酢酸エチル)。収量 1.3 g。

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ ) :

4.85 (2H, m), 5.25~5.50 (2H, m), 5.95

(1H, m), 6.90 (1H, s), 7.85 (16H, bs)

#### 参考例 5

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシミノ酢酸アリルエステル(シン異性体) :

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸アリルエステル(シン異性体) 469 mg を乾燥塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下ピリジン 0.1 ml を加える。次

にアセチルクロライド 0.1 ml を含む乾燥塩化メチレン 1 ml を滴下し、同温度で 20 分間攪拌する。水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮乾固後シリカゲルで精製し目的物 500 mg 得る。

FD mass ; 511

IR (ヌジヨール) ; 3300, 1740  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM) ;

2.11 (3H, s), 4.75~4.85 (2H, m), 5.20~5.48 (2H, m), 5.70~6.15 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.80 (15H, s)

参考例 5 と同様に、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) を対応する酸クロライドと反応させて、次の参考例 6~8 の化合物を得た。

#### 参考例 6

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-プロピノイルオキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) ;

FD mass ; 525

FD mass ; 553

IR (ヌジヨール) ; 3300, 1740  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM) ;

1.25 (9H, s), 4.70~4.85 (2H, m), 5.16~5.55 (2H, m), 5.65~6.20 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.26 (16H, s)

#### 参考例 9

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシミノ酢酸 (シン異性体) ;

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) 250 mg を乾燥塩化メチレン 10 ml に溶解し、これに氷冷下 2-エチルヘキサン酸カリウム 85 mg を含む酢酸エチル溶液 5 ml、更にトリフェニルホスフィン 12 mg 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 12 mg を加え、同温度で 1 時間攪拌する。次いで析出する沈澱を回収し、イソプロピルエーテル、酢酸エチルで順次洗浄し乾燥して 2-(2-トリチルアミ

IR (ヌジヨール) ; 3300, 1740  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM) ;

1.25 (3H, t, J=8Hz), 2.5 (2H, q, J=8Hz), 4.75~4.85 (2H, m), 5.20~5.48 (2H, m), 5.70~6.15 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.80 (15H, b.s)

#### 参考例 7

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-イソブチルオキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) ;

FD mass ; 540

IR (ヌジヨール) ; 3300, 1745  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM) ;

1.20 (6H, d, J=8Hz), 2.60 (1H, m), 4.70~4.82 (2H, m), 5.15~5.48 (2H, m), 5.70~6.15 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.20 (16H, s)

#### 参考例 8

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) ;

ノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシミノ酢酸カリウム塩を得る。ここで得たカリウム塩を酢酸エチル 20 ml に懸濁し、氷冷下 5% HCl 溶液で pH = 2.0 に調整する。飽和食塩水で洗浄し乾燥する。濃縮乾固し目的生成物を白色粉末として 130 mg 得る。

NMR (80 MHz,  $\delta$  値) ;

2.15 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.30 (16H, bs)

参考例 9 と同様に、対応する 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アルキルアシルオキシミノ酢酸アリルエステル (シン異性体) を原料とし、パラジウム触媒の存在下 2-エチルヘキサン酸カリウムを用いて次の参考例 10~12 の化合物を得た。

#### 参考例 10

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-プロピオノイルオキシミノ酢酸 ;

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ ) ;

1.25 (3H, t, J=8Hz), 2.5 (2H, q, J=8Hz), 6.80 (1H, s), 7.30 (16H, b.s)

## 参考例 1 1

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-イソブチルオキシイミノ酢酸:

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.05(6H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.40(1H, m), 6.85(1H, s), 7.30(16H, b.s)

## 参考例 1 2

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノ酢酸:

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.16(9H, s), 6.80(1H, s), 7.28(16H, b.s)

## 参考例 1 3

7- $\beta$ -フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸-p-ニトロベンジルエステル:

乾燥アセトニトリル 40 ml に、7- $\beta$ -フェニルアセタミド-3-ヒドロキシ-3-セフエム-4-カルボン酸-p-ニトロベンジルエステル 5.6 g (12 mm) を懸濁させ、攪拌しながら窒素雰囲気下 20℃ に冷却し、ジイソプロピル-エチ

5H, s), 7.63, 8.20(4H, 2×d, ( $J=8.2$ )), 8.83(1H, d, ( $J=7.8$ )).

## 参考例 1 4

7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸:

7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸-p-ニトロベンジルエステル [mp. 231℃ (分解)] 2.5 g をジオキサン 15 ml、85% 酢酸 10 ml に加え、50～55℃ に加温し、攪拌下に垂鉛末 1.5～3 g を数回に分けて加え、2～5時間反応させる。薄層クロマトグラフィ(TLC)で反応終了を確認した後、室温に冷し、不溶物を集め、ジオキサンで洗う。反応液と洗液を合わせ、減圧で溶媒の大部分を留去する。酢酸エチル 10 ml、氷水 50 ml 中に攪拌しながら、酸性炭酸ナトリウム液で pH 7.0～7.5 に調整しつつ、反応液を少量ずつ滴下する。全量添加後、不溶物を集め水洗する。水層および洗液を合わせ、酢酸エチルで数回抽出する。有機層は少量の水で水洗し、水層を合わせ、必要があ

ルアミン 2.4 ml 及びジフェニル-クロロホスフェート 2.8 ml を加えた。反応混合物を約 30 分間同温度で攪拌し、透明溶液を得た。TLC で反応終了を確認後、反応液を -30℃ に冷却し、ジイソプロピル-エチルアミン 2.4 ml を加え、メチルメルカプタン約 3 g を攪拌下に吹込んだ。-25～-30℃ で約 2 時間攪拌しながら反応を続け(結晶析出)、TLC で反応終了を確認した後、酢酸 0.5 ml を加えた。

生成物を集め、冷アセトニトリル 7 ml、イソプロピルエーテル 10 ml で順次洗浄後、真空乾燥した。収量: 4.95 g (収率: 83%)。

mp: 231℃ (分解)

IR(ヌジヨール); 3230, 1775( $\beta$ -ラクタム), 1705, 1650  $\text{cm}^{-1}$

UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 319 nm

NMR(DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  値 (60 MHz)

3.28(3H, s), 3.61(2H, s), 3.68(2H, s), 5.03(1H, d, ( $J=4.6\text{Hz}$ )), 5.73(2H, s), 5.64(1H, dd, ( $J=4.6$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ )), 7.29(

れば、活性炭処理をする。水層は塩酸で pH 1～2 に調整し、一夜氷室に置く。固形物を集め、水洗後、少量のイソプロピルエーテルで洗い乾燥して、標題の化合物を得た。収量: 1.4 g (77%)。アセトン+イソプロピルエーテルから再結晶。

mp 197～98℃ (分解)

UV  $\lambda_{\text{max}}$ : 318 nm (95% エタノール)

IR(ヌジヨール); 3280(NH), 1770 ( $\beta$ -ラクタム), 1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$

NMR(DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  値 [60 MHz(R600)]

2.33(3H, s), 3.57(2H, s), 3.67(2H, s), 5.01(1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 5.56(1H, dd,  $J=4.7$ , 8.2Hz), 7.25(5H, s), 9.01(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

## 参考例 1 5

7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル:

参考例 1 4 で得られた 7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン

酸 1.82 g をアセトンに温めて溶かす。攪拌しながらジアゾジフェニルメタンの n-ヘキサン溶液を加える。TLC で反応を追跡しながら室温で一晩反応させた後、減圧濃縮し乾固する。過剰のジアゾジフェニルメタンを n-ヘキサンで処理して除く。固形物を塩化メチレンに溶し、酸性炭酸ソーダ水で pH 7.5 に調整した。塩化メチレン層を分取し、乾燥後減圧濃縮乾固し、固形物をイソプロピルエーテル、エチルエーテルで処理して乾燥し、標題の化合物を得た。収量：2.4 g (90%)。アセトン+メタノールから再結晶。

mp 162~63 °C (分解)

UV  $\lambda_{\max}$  : 318 nm (95% エタノール)

IR (ヌジヨール) : 3230 (NH), 1780 ( $\beta$ -ラクタム), 1700 (エステル), 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDC $\text{Cl}_3$ ) :  $\delta$  値 (60 MHz)

1.99 (3H, s), 2.91, 3.38 (2H, ABq, J=16.8 Hz), 3.64 (2H, s), 4.95 (1H, d, J=4.3 Hz), 5.62 (1H, d, d, J=4.3, 8.6 Hz),

エチル、イソプロピルエーテルの順に洗い、乾燥して標題の化合物を得た。収量：2.25 g (91%)。

mp 203~205 °C (分解)

UV  $\lambda_{\max}$  : 319 nm (95% エタノール)

IR (ヌジヨール) : 1780 ( $\beta$ -ラクタム), 1760, 1700  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  値 (60 MHz)

2.44 (3H, s), 3.73, 4.13 (2H, ABq, J=16 Hz), 5.08 (1H, d, J=4.3 Hz), 5.28 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.90 (1H, s), 7.20~7.80 (13H, m)

#### 参考例 17

7-アミノ-3-エチルチオ-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル塩酸塩：

参考例 13~16 に準じて合成化合物を得た。

mp 172~173 °C (分解)

UV  $\lambda_{\max}$  : 319 nm (95% エタノール)

IR (ヌジヨール) : 1778, 1705  $\text{cm}^{-1}$

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  値 (60 MHz)

1.16 (3H, t, J=7 Hz), 2.93 (2H, q, J=7

6.86 (1H, s), 7.2~7.33 (16H)

#### 参考例 16

7-アミノ-3-メチルチオ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル塩酸塩：

参考例 15 で得られた 7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.65 g を塩化メチレン 50 ml に溶かし、-30 °C に冷す。これに無水ピリジン 4 ml を加え、さらに五塩化リンの微粉末 3.2 g を投入する。徐々に昇温させ、-10~10 °C で約 3 時間攪拌する。TLC で反応終了を確認した後、-40 °C に冷す。(反応液の一部をとり、無水メタノールを加え、ベンゼン：酢酸エチル=2:1 で展開する。) この反応液(結晶析出)に攪拌下、無水メタノール 15 ml を滴下する。透明な反応液は、徐々に昇温させ、-10 °C で約 1 時間攪拌する。TLC で反応終了を確認した後、40 ml の冷食塩水中に加え、攪拌下、希アンモニア水で pH 1.5~2.0 に保ちながら氷冷下約 1 時間反応させる。析出物を集め、少量の氷水、酢酸

Hz), 2.93 (2H, q, J=7 Hz), 3.68, 4.10 (2H, ABq, J=15 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.77 (1H, d, J=5 Hz), 6.83 (1H, s), 7.3 (10H, m)

#### 参考例 18

7-フェニルアセタミド-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル：

7-フェニルアセタミド-3-ブロムメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.2 g をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、これにトリフェニルホスフィン 818 mg 及びヨウ化ナトリウム 311 mg を加え、0~5 °C で 17 時間攪拌する。反応液をイソプロピルエーテルで洗浄して粉末化し、更に酢酸エチルで洗浄する。得られた粉末を塩化メチレン 30 ml に懸濁し、これに氷冷下 36% ホルムアルデヒド溶液 15 ml を加える。次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH = 9.0 に調整し、氷冷下 30 分、室温で 2 時間攪拌する。更に氷冷下 5% HCl で pH = 5.0 に

調整し塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮乾固しシリカゲルクロマトで精製する。(和光グルC-200 40 g、ネトルエン酢酸エチル) 目的物420 mgを得る。

IR(ヌジヨール); 1765, 1710  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

3.30, 3.60(2H, ABq,  $J=19\text{Hz}$ ), 3.56(2H, s), 4.91(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.36(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.75(1H, d, d,  $J=4.8, 9.0\text{Hz}$ ), 6.25(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.89(1H, s), 7.10~7.55(16H, m)

#### 参考例 19

7-アミノ-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル塩酸塩:

7-フェニルアセトアミド-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ベンズヒドリルエステル230 mgを乾燥塩化メチレン10 mlに溶解し-40℃に冷却する。これにピリジン0.36 ml及び五塩化リン282 mgを加え-40℃で2時間、

481 mg(0.001モル)を塩化メチレン20 mlに溶かし、ピリジン0.40 mlを加え-20℃に冷す。これに五塩化リン440 mgを加え攪拌下徐々に昇温させ+5~+10℃で約90分反応させる(五塩化リンの消失後30分反応)。反応液を-30℃に冷し、攪拌下イソブタノール2.0 mlの塩化メチレン5 ml液を滴下する。ついで徐々に昇温させ、+5~+10℃で2時間反応させた(TLCで反応を追跡する)。反応終了後0℃に冷し、食塩水2 mlを含む冷水5 ml中に攪拌下そそぐ。氷冷下約60分攪拌し、これにジイソプロピルエーテル10 ml、エチルエーテル10 mlを加えた。まもなく白色晶析出が増えた。この結晶を集め、ジイソプロピルエーテル、エーテルで洗い乾燥した。収量360 mg。

mp 148~50℃(分解)

UV  $\lambda_{\text{max}}$ ; 321 nm (95%エタノール)

IR(ヌジヨール); 1781, 1762, 1700  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 21

7-アミノ-3-エチルチオ-3-セフエム-

0℃で2時間攪拌する。次いで-50℃に冷却し、乾燥メタノール1 mlを加え、-50℃で2時間、0℃で1時間攪拌する。反応液に氷冷下飽和食塩水10 mlを加え0℃~5℃で30分間攪拌する。これにイソプロピルエーテル20 mlを加え析出する沈殿を採取する。イソプロピルエーテル、酢酸エチルで順次洗浄し目的物164 mgを得る。

IR(ヌジヨール); 1760, 1705  $\text{cm}^{-1}$

NMR(60 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{DMSO}-d_6$ );

3.73, 4.00(2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ ), 5.1~5.4(2H, m), 5.58(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.93(1H, m), 6.97(1H, s), 7.00(1H, d, d,  $J=12, 18\text{Hz}$ ), 7.42(10H, m), 9.17(2H, m)

#### 参考例 20

7-アミノ-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸エトキシカルボニルオキシエチル塩酸塩( $\alpha$ 型):

7-フェニルアセタミド-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸エトキシカルボニルオキシエチル( $\alpha$ 型)(mp 157~158℃)

4-カルボン酸-エトキシカルボニルオキシエチルエステル塩酸塩:

7-フェニルアセタミド-3-エチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸エトキシカルボニルオキシエチルエステル(mp 130~31℃)

990 mg(0.002モル)を用い、他は参考例20と同様に反応させ処理した。標題の化合物を750 mg(90.8%)得た。

mp 188~90℃(分解)

UV  $\lambda_{\text{max}}$ ; 320 nm (95%エタノール)

IR(ヌジヨール); 1780, 1763, 1710  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 22

7-フェニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフエム-4-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル:

7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフエム-4-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル4.7 gをジメチルホルムアミド35 mlに溶解し、これにカルボメトキシメチレントリフェニルホスホラン4 gを加え室温で24時間攪

拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチル 500 ml に溶解し、冷 5% HCl、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。次いで減圧下濃縮乾固し、残渣を和光ゲル C-200 (200 g) でカラムクロマト精製する (系; トルエン-酢酸エチル) 目的物 2.8 g を得る。

IR (ヌジヨール); 3300, 1760  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

3.20~3.75 (9H, m), 5.00 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),

5.30 (2H, b.s.), 5.85 (1H, d.d,  $J=4.8\text{Hz}$ ,

9Hz), 6.15 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.35 (5H, s),

7.55, 8.22 (4H, ABq,  $J=9\text{Hz}$ )

上記反応中、副産物 (セファロスポリン核二重結合の異性体) 8.82 g を得た。この物は常法により過酸で酸化し三塩化リンで還元すると表記目的物と同一物性の物質となつた。

#### 参考例 2 3

7-フェニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル:

5.80 (1H, d, d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 9.6Hz), 6.10 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, s), 7.15~7.35 (16H, m)

#### 参考例 2 4

7-アミノ-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル:

五塩化リン 1.12 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、氷冷下ピリジン 1.45 ml を加える。同温度で 30 分間攪拌し-50℃に冷却する。次いで7-フェニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルメチル-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.0 g を含む塩化メチレン 10 ml を加え-50℃にて 2 時間、氷冷下にて 2 時間攪拌する。-50℃に冷却し、乾燥メタノール 4 ml を滴下する。0℃で 1 時間攪拌して氷冷下 20 ml の飽和食塩水を加え同温度で 30 分攪拌する。塩化メチレンで抽出し飽和食塩水で洗浄後氷冷下炭酸水素ナトリウム水で pH = 7.0 に調整する。乾燥後濃縮乾固し和光ゲル C-200 15 g で精製する (系; ト

7-フェニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 2.8 g をギ酸 50 ml 及びエタノール 50 ml 中に氷冷下に溶解する。攪拌下、亜鉛粉 1.8 g を 10 分間かけて加える。室温で 1 時間、50℃で 2 時間攪拌し不溶物を浮取する。浮液を減圧下に濃縮し酢酸エチル 50 ml-水 20 ml の混液に加える。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水で pH = 7.0 に保つ。不溶物を除去し水層を酢酸エチルで洗浄する。水層を 5% HCl で氷冷下 pH = 2.0 に調整し、酢酸エチルで抽出する。

有機層にジフェニルジメタン-n-ヘキサン溶液を加え室温で反応させる。原料 (カルボン酸) が消失したら減圧下濃縮乾固し、残渣をインプロビルエーテルで洗浄し、目的物 1.27 g を得る。

IR (ヌジヨール); 3320, 1770  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値,  $\text{CDCl}_3$ );

3.32~3.70 (9H, m), 4.95 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ).

ルエン-酢酸エチル) 目的物 3.50 g を得る。

IR (ヌジヨール); 1780  $\text{cm}^{-1}$

NMR (80 MHz,  $\delta$  値,  $\text{CDCl}_3$ );

1.70 (2H, b.s.), 3.36~3.65 (7H, m), 4.70

(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),

6.90 (1H, s), 7.20~7.40 (10H, m)

#### 参考例 2 5

7-フェニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル:

7-フェニルアセトアミド-3-ブロムメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 1.2 g をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、これにトリフェニルホスフィン 8.18 g 及びヨウ化ナトリウム 3.11 g を加え、5℃で 20 時間攪拌する。減圧下濃縮しインプロビルエーテルで粉末化し、更に酢酸エチルで洗浄する。

得られた塩を塩化メチレン 30 ml に溶解し、これにメチルグリオキサレート・一水和物 5.80 g を加え、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水で pH

= 9 に調整し、室温で4時間攪拌する。次いで、氷冷下5%塩酸水でpH = 5.0 に調整し塩化メチレンで抽出する。水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮乾固する。和光グルC-200 20gで精製(系; トルエン-酢酸エチル)し、目的物184mgを得る。

IR(ヌジヨール);  $1780\text{ cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

3.40~3.65(7H, m), 5.0(1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ),  
6.70(1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.8(1H, d, d,  $J=$   
4.2 Hz, 9.6 Hz), 6.15(1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ),  
6.80(1H, s), 6.82(1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 7.20  
~7.40(16H, m)

#### 参考例 26

7-アミノ-3-メトキシカルボニルビニル-  
3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチル  
エステル:

窒素気流下、五塩化リン164mgを塩化メチレン2mlに溶解し、これに氷冷下ピリジン0.21mlを加え、同温度で30分攪拌する。他方7-フェ

d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.90(1H, s), 7.2~7.4(10H, m)

#### 実施例 1

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(シン異性体):

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノ酢酸(シン異性体)192mg、7-アミノ-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル120mg、及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール50mgを塩化メチレン10mlに溶解し氷冷する。ジシクロヘキシルカルボジイミド75mgを含む塩化メチレン1mlを加え5℃で終夜攪拌する。減圧下濃縮し、酢酸エチル50mlに溶解する。不溶物を除去し冷5%塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。和光グルC-200 8g(系; トルエン-酢酸エチル)で精製し目的物200mgを得た。

ニルアセトアミド-3-メトキシカルボニルビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル150mgを含む塩化メチレン1.5mlを先に調製した溶液中に-50℃で滴下する(約10分間)。-50℃で30分間、0~5℃で2時間攪拌後-50℃に冷却し、反応液を-50℃に冷却したメタノール2ml中に滴加する。次いで-50℃で30分間、0~5℃で1時間攪拌後、飽和食塩水3mlを加え、同温度で30分攪拌する。塩化メチレンで抽出し飽和食塩水で洗浄する。飽和食塩水の存在下2%炭酸水素ナトリウム水でpH = 7.0 に調整し水洗する。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮乾固する。和光グルC-200 2gで精製(系; トルエン-酢酸エチル)し、目的物73mgを得た。

IR(ヌジヨール);  $1780\text{ cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.75(2H, b.s), 3.40(2H, b.s), 3.56(3H, s), 4.7(1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 4.9(1H, d,  $J=$   
4.8 Hz), 5.75(1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 6.85(1H,

IR(ヌジヨール);  $1770, 1740\sim 1710\text{ cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.30(9H, s), 3.50(2H, b.s), 5.05(1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.20(1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 5.40(1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 5.90(1H, d, d,  $J=5\text{ Hz}$ ,  $J=$   
9.5 Hz), 6.90(2H, b.s), 6.65~7.10(1H, m),  
7.15~7.40(26H, m)

#### 実施例 2

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(シン異性体):

実施例1と同様に、2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノ酢酸を原料として標記化合物を得た。

IR(ヌジヨール);  $3300, 1770\text{ cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

2.70(3H, s), 5.0(1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 5.2(1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 5.4(1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ),  
5.8(1H, d, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.8(1H,

s), 6.9 (1H, s), 7.1~7.3 (27H, m)

## 実施例 3

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロ酢酸塩(シン異性体):

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体) 200 ㍉をアニソール 0.4 ml 中に溶解し、氷冷下、冷トリフロ酢酸 4 ml を加え同温度で1時間攪拌する。減圧下濃縮しインプロピルエーテルで粉末化、洗浄して乾燥する。目的物 85 ㍉を得る。

IR(ヌジヨール): 1760  $\text{cm}^{-1}$ NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.15(9H, s), 3.50, 3.86(2H, ABq, J=17.6Hz), 5.16(1H, d, J=5Hz), 5.35(1H, d, J=9Hz), 5.60~5.78(2H, m), 6.75~7.10(1H, m), 6.95(1H, s)

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ ):

1.16(9H, s), 3.40~3.70(7H, m), 5.10(1H, d, J=5Hz), 5.8(1H, d, d, J=5Hz, J=9.6Hz), 6.8(1H, s), 6.85(1H, s), 7.2~7.4(26H, m)

## 実施例 5

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ナトリウム塩:

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル 200 ㍉をアニソール 0.2 ml 中に溶解し、これに氷冷下トリフロ酢酸 2 ml を加え、同温度で30分間攪拌する。次いで減圧下濃縮し、インプロピルエーテルで粉末化し乾燥したのち、これを水 2 ml - 酢酸 2 ml 中に溶解し、氷冷下 2% 炭酸水素ナトリウム水で pH = 7.0 に調整する。水層を酢酸

## 実施例 4

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノ酢酸 256 ㍉、7-アミノ-3-メトキシカルボニルメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル 181 ㍉、及び 1-ヒドロキシベンズトリアゾール 67 ㍉を塩化メチレン 20 ml 中に溶解し氷冷する。ジシクロヘキシルカルボジイミド 103 ㍉を含む塩化メチレン 1 ml を加え 5℃ で終夜攪拌する。減圧下濃縮し、酢酸エチル 30 ml 中に溶解し不溶物を除去する。冷 5% 塩酸水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥する。減圧下濃縮乾固し残渣を和光グル C-200 15 g で精製する(系: トルエン-酢酸エチル)。目的物 100 ㍉を得た。

IR(ヌジヨール): 3300, 1780  $\text{cm}^{-1}$ 

エチルで洗浄後、ダイヤイオン HP-20 15 ml 中に展開し精製する。目的フラクションを集め凍結乾燥し、目的物 63 ㍉を得た。

IR(ヌジヨール): 1770  $\text{cm}^{-1}$ NMR(80 MHz,  $\delta$  値,  $\text{D}_2\text{O}$ ):

1.15(9H, s), 3.40~3.7(7H, m), 5.0(1H, d, J=4.8Hz), 5.8(1H, d, J=4.8Hz), 6.8(1H, s)

## 実施例 6

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-(2-メトキシカルボニルビニル-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロ酢酸塩(シン異性体)):

IR(ヌジヨール): 1770  $\text{cm}^{-1}$ NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.20(9H, s), 3.4(2H, d), 3.6(3H, s), 5.0(1H, d, J=4.2Hz), 5.7(1H, d, J=12Hz), 5.80(1H, d, d, J=4.2Hz, 9.6Hz), 6.7(1H, s), 6.8(1H, d, J=12Hz)

## 実施例 7

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノ酢酸(シン異性体) 120 ㎎及び 7-アミノ-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル 101 ㎎を乾燥塩化メチレン 10 ml に溶解し、これに 1-ヒドロキシベンズトリアゾール 33 ㎎を加える。氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 50 ㎎を含む塩化メチレン 1 ml を加え 5℃で終夜撹拌する。不溶物をろ取り 2.5% HCl 水、水で順次洗浄後濃縮乾固する。シリカゲルクロマトで精製する。(和光グル C-200 8g、系; トルエン-酢酸エチル)。目的物 160 ㎎を得る。

IR(ヌジヨール); 1770, 1740~1710  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

6.85(1H, s), 6.92(1H, s), 7.10~7.42(27H, m)

## 実施例 9

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-イソブチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.20(6H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.24(3H, s), 2.70(1H, m), 3.50(2H, b.s), 5.06(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.75(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $10\text{Hz}$ ), 6.86(1H, s), 6.90(1H, s), 7.05~7.35(27H, m)

## 実施例 10

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

2.20(3H, s), 2.26(3H, s), 3.54(2H, b.s), 5.05(1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 5.75(1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $9.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 7.90(1H, s), 7.00~7.45(27H, m)

実施例 7 と同様に 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アルキルアシルオキシイミノ酢酸及び対応する 7-アミノ-3-セフエム-誘導体を用いて実施例 8~11 の化合物を得る。

## 実施例 8

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-プロピオノイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

IR(ヌジヨール); 1770, 1740~1710  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.25(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.26(3H, s), 2.48(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.55(2H, b.s), 5.06(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.75(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ),

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.27(9H, s), 2.26(3H, s), 3.35, 3.65(2H, ABq,  $J=16\text{Hz}$ ), 5.03(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.78(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 6.95(1H, s), 7.15~7.40(27H, m)

## 実施例 11

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-エチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフエニルメチルエステル(シン異性体):

IR(ヌジヨール); 3300, 1780, 1740~1720  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.20(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.25(9H, s), 2.70(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.45(2H, b.s), 5.05(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.70(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.85(1H, s), 6.90(1H, s), 7.15~7.32(26H, b.s)

## 実施例 12

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル150mgをアニソール0.2ml中に氷冷下に加え溶解する。同温度で更にトリフロロ酢酸2mlを加え、氷冷下1時間攪拌する。

トリフロロ酢酸を減圧下20℃で濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加え粉末化する。イソプロピルエーテル、エーテルで十分洗浄後、遠心分離機で分離する。減圧下乾燥し目的物55mgを得る。

IR(ヌジヨール): 1770 $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

2.16(3H, s), 2.32(3H, s), 3.75(2H, s), 5.12(1H, d, J=4.8Hz), 5.68(1H, d.d, J=

-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

IR(ヌジヨール): 1760 $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.15(6H, d, J=7.5Hz), 2.3(3H, s), 2.65(1H, m), 3.70(2H, b.s), 5.15(1H, d, J=5Hz), 5.70(1H, d.d, J=5Hz, J=8.2Hz), 7.05(1H, s), 9.85(1H, d, J=8.2Hz)

#### 実施例15

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

IR(ヌジヨール): 3300, 1770 $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.20(9H, s), 2.30(3H, s), 3.75(2H, b.s), 5.15(1H, d, J=5Hz), 5.70(1H, d.d, J=5Hz, J=9Hz), 7.05(1H, s), 9.85(1H, d, J=9Hz)

#### 実施例16

4.8Hz, J=7.5Hz), 7.10(1H, s), 9.78(1H, d, J=7.5Hz)

実施例12と同様に対応する保護された3-セフエムセフアロsporin化合物の保護基をトリフロロ酢酸により除去し、次の実施例13~16の化合物を得た。

#### 実施例13

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-プロピオノイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

IR(ヌジヨール): 1760 $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.25(3H, t, J=8Hz), 2.26(3H, s), 2.50(2H, q, J=8Hz), 5.05(1H, d, J=5.0Hz), 5.70(1H, d.d, J=5.0Hz, J=8Hz), 7.05(1H, s), 9.80(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例14

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-インブチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-エチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸トリフロロ酢酸塩(シン異性体):

IR(ヌジヨール): 1760 $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM, DMSO- $d_6$ ):

1.20(3H, t, J=8Hz), 1.25(9H, s), 2.70(2H, q, J=8Hz), 3.70(2H, b.s), 5.15(1H, d, J=5Hz), 5.72(1H, d.d, J=5Hz, J=8Hz), 7.1(1H, s), 9.80(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例17

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル(シン異性体):

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノ酢酸(シン異性体)120mg及び7-アミノ-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシ

メチルエステル90gを乾燥塩化メチレン10mlに溶解し、これに1-ヒドロキシベンズトリアゾール33gを加える。次いで氷冷下ジクロヘキサカルボジイミド50gを含む塩化メチレン1mlを加える。5℃で終夜攪拌し不溶物を濾取し2.5% HCl、水で順次洗浄する。乾燥後、減圧下濃縮乾固したのちシリカゲルクロマトに付し精製する。目的物130gを得る。

IR(ヌジヨール); 3300, 1770, 1740 ~ 1710  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.20(9H, s), 2.15(3H, s), 2.3(3H, s),  
3.55(2H, b.s), 5.05(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),  
5.15~5.35(3H, m), 6.85(1H, s), 6.95(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15~7.35(16H, m)

#### 実施例 18

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル:

ル、エーテルで順次洗浄する。粉末を酢酸エチル10mlに溶解し、氷冷下5%重炭酸ナトリウム水溶液でpH=7.0に調整する。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮乾固し目的物38gを得る。

IR(ヌジヨール); 1760  $\text{cm}^{-1}$

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.25(9H, s), 2.20(3H, s), 2.35(3H, s),  
3.60(2H, b.s), 5.10(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
5.70~5.95(3H, m), 6.90(1H, s), 8.25(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 20

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ビバロイルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル(シン異性体):

実施例 19 と同様にして標記化合物を得た。

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.25(9H, s), 1.30(9H, s), 2.35(3H, s),  
3.65(2H, b.s), 5.10(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

実施例 17 と同様にして対応する3-セフエム化合物より標記化合物を得た。

NMR(80 MHz,  $\delta$  値, PPM,  $\text{CDCl}_3$ );

1.25(9H, s), 1.30(9H, s), 2.35(3H, s),  
3.55(2H, b.d), 5.10(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
5.60~5.95(3H, m), 6.85(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
6.95(1H, s), 7.20~7.35(16H, m)

#### 実施例 19

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル(シン異性体):

7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-アセチルオキシイミノアセトアミド]-3-メチルチオ-3-セフエム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル(シン異性体)100gをアニソール0.1ml中に加え氷冷する。次いでトリフロロ酢酸1ml加え、同温度で1時間攪拌し減圧下濃縮する。イソプロピルエーテルを加え粉末化し十分にイソプロピルエーテ

5.70~5.95(3H, m), 6.95(1H, s), 7.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

以上

出願人 明治製菓株式会社

代理人 弁理士 有賀 三 幸

弁理士 高野 登志雄

弁理士 小野 信 夫



## 手続補正書(自発)

昭和58年10月18日

特許庁長官 若杉和夫 殿

## 1. 事件の表示

昭和58年 特 許 願第 57商 65号

## 2. 発明の名称

新規セフェム化合物

## 3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住 所 東京都中央区京橋2丁目4番16号

名 称 明治製菓株式会社

代表者 中 川 越

## 4. 代 理 人

住 所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)  
共同ビル 電話(669)0904(代)

氏 名 (6870) 弁理士 有 賀 三 幸

住 所 同 上

氏 名 (7756) 弁理士 高 野 登志雄

住 所 同 上

氏 名 (8632) 弁理士 小 野 信 夫

## 5. 補正命令の日付

自 発

## 6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

## 7. 補正の内容

(1) 明細書中、第4頁第10行、

「で表わされる化合物を脱保護基として ---  
---- 」とあるを、「で表わされる化合物の  $R_1^a$  の脱保護反応に付  
して----- 」と訂正する。

(2) 同、第7頁第9行、

「オキシムイミノ基」とあるを、

「オキシイミノ基」と訂正する。

(3) 同、同第12行、

「還元的に」とあるを、削除する。